INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°76

BUSCA REALIZADA EM 21 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 9 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

DISQUE SAÚDE 136

SUMÁRIO

VACINA AD5-NCOV

ENSAIO CLÍNICO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico de fase II, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a imunogenicidade e segurança da vacina Ad5-nCoV, no intuito de determinar uma dose apropriada desta vacina para um posterior estudo de eficácia. Um total de 508 adultos saudáveis (50% do sexo masculino; idade média de 39,7 anos, DP 12,5) consentiram em participar do estudo e foram aleatoriamente designados para receber, por via intramuscular, uma dose de 1 × 10e11 partículas virais (*n* = 253), 5×10^{10} partículas virais (*n* = 129) ou placebo (*n* = 126). Os principais parâmetros de imunogenicidade avaliados foram os títulos médios geométricos (GMTs) das respostas específicas de anticorpos ao domínio de ligação ao receptor (RBD), e as respostas de anticorpos neutralizantes no dia 28 após vacinação. O parâmetro primário de avaliação de segurança foi a incidência de reações adversas em 14 dias. Como resultados, foi descrito que, nos grupos que receberam as doses de partículas virais de 1×10^{11} e 5×10^{10}, os anticorpos ELISA específicos para RBD atingiram o pico de 656,5 (IC 95% 575,2–749,2) e 571,0 (467,6–697,3), com taxas de soroconversão de 96% (IC95% 93–98) e 97% (92–99), respectivamente, no dia 28. Ambas as doses da vacina induziram respostas significativas de anticorpos neutralizantes ao SARS-CoV-2, com GMTs de 19,5 (IC95% 16,8–22,7) e 18,3 (14,4–23,3) em participantes que receberam doses de 1×10^{11} e 5×10^{10} partículas virais, respectivamente. As reações adversas foram relatadas por 183 (72%) de 253, e 96 (74%) de 129 participantes nos grupos que receberam as doses de partículas virais 1×10^{11} e 5×10^{10}, respectivamente. As reações adversas graves foram relatadas por 24 (9%) participantes no grupo de dose de 1×10^{11} partículas virais e um (1%) participante no grupo de dose de 5×10^{10} partículas virais. Os autores concluem que a vacina Ad5-nCoV, na dose de 5×10^{10} partículas virais é segura e induziu respostas imunes significativas na maioria dos receptores após uma única imunização. Alegam que as evidências deste estudo de fase 2 indicam que a vacina Ad5-nCoV tem um bom perfil de segurança, com apenas eventos adversos transitórios leves relacionados à vacinação e sem eventos adversos graves. Por fim, informam que o próximo passo será a realização de estudo internacional de eficácia de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado para avaliar ainda mais a eficácia desta vacina.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo apresenta risco de viés baixo a moderado. 1) Geração da sequência aleatória: foi gerada lista de alocação por computador (baixo risco de viés). 2) Ocultação de alocação: recipientes da vacina foram numerados de forma sequencial com aparência idêntica; (baixo risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: Investigadores clínicos e a equipe do laboratório permaneceram cegos para a alocação do grupo (baixo risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não está claro se os avaliadores foram cegos para os desfechos (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: não há relatos de perda de dados (risco de viés incerto). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram avaliados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: este estudo de fase 2 foi iniciado antes que a análise completa dos dados do estudo de fase 1 estivesse disponível; portanto, o tamanho da amostra não foi calculado com antecedência, com base no poder do estudo, o que pode levar a uma falta de poder para mostrar a diferença entre grupos. Os participantes incluídos neste estudo são todos chineses, dessa forma, os resultados apresentados podem não ser extrapolados para outras populações. Ademais, não foram incluídas crianças no estudo. Foram relatados apenas dados dentro de 28 dias após a vacinação, e não foram incluídos dados sobre a durabilidade da imunidade induzida pela vacina, que não estava disponível no momento da publicação (alto risco de viés).

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ ITÁLIA E ISRAEL

Nesse estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento ou profilaxia da COVID-19. Os estudos foram buscados nas bases Medline, Pubmed, Embase e dois repositórios de pré-impressão (BioRxiv, MedRxiv) para ensaios clínicos randomizados e não randomizados (retrospectivo e prospectivo, incluindo estudos de braço único) que abordaram o uso de CQ/HCQ em qualquer dose ou combinação para COVID-19. Dentre 5.711 artigos encontrados, 32 (totalizando 29.192 pacientes) apresentavam os critérios de inclusões e foram selecionados para o estudo. Entre os estudos incluídos, seis eram ensaios clínicos randomizados (ECR) e 26 eram não randomizados, sendo que nove ainda não tinham sido avaliados por pares (*pré-print*). Dois ECR apresentavam baixo risco de viés (*n* = 902), dois apresentavam "algumas preocupações" (*n* = 212) e dois tinham alto risco de viés (*n* = 52), de acordo com a avaliação Rob2. Estudos de risco baixo e moderado de viés sugerem que o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-1 9 tratados com CQ/HCQ pode não reduzir o risco de morte, em comparação com o tratamento padrão. O uso de CQ e HCQ foi associado a prolongamento do intervalo QT e arritmias em pacientes com COVID-19. Esses eventos se tornam mais comuns quando utilizados em combinação com azitromicina. Os autores sugerem o uso desses medicamentos apenas em estudos clínicos controlados. Em relação a profilaxia da COVID-19 com a utilização de CQ e HCQ, as evidências atuais não permitem garantir sua eficácia. Os autores relatam que não foi possível a realização de uma metanálise devido a diferenças encontradas nos estudos.

Como conclusão, apontam que as evidências disponíveis atualmente, em estudos com baixo risco de viés, sugerem que o tratamento com CQ/HCQ não confere benefício para pacientes hospitalizados com COVID-19, em comparação ao tratamento padrão.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos. Metanálise não foi realizada. Os autores não apresentaram lista de estudos excluídos e financiadores dos artigos.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ *IRLANDA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 134 pacientes diagnosticados com COVID-19, que foram tratados com hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZ) (n = 82) e pacientes tratados com terapia padrão (n = 52). O regime administrado no grupo exposto foi de 400 mg de HCQ, duas vezes no dia 1, seguido de 200 mg, duas vezes ao dia, nos dias 2-5, além de 500 mg de AZ no dia 1, seguidos por 250 a 500 mg nos dias 2 e 3. O desfecho primário foi a melhora clínica no dia 7, enquanto os desfechos secundários foram mortalidade com 28 dias, internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica e eventos adversos no grupo exposto. Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, sexo e comorbidades. Não houve melhora clínica significativa dentre os pacientes do grupo exposto ou do grupo controle, na avaliação com sete dias. Assim como não houve diferença em relação ao risco de ventilação mecânica. No entanto, a mortalidade foi significativamente maior no grupo de tratamento, em comparação ao grupo controle (p = 0,03). Não houve diferença significativa em relação ao risco de ventilação mecânica, entre o grupo com uso de HCQ/Az e o grupo sem tratamento. A incidência de prolongamento do intervalo QT foi significativamente maior no grupo de tratamento (11/82), comparado ao grupo sem tratamento (1/52) (p = 0,028). Isso resultou na descontinuação da terapia em quatro casos. A transferência para UTI foi maior no grupo HCQ/AZ (31%) do que no grupo controle (19%), mas isso não foi estatisticamente significativo. Os autores concluíram que é necessária cautela ao prescrever essas terapias, mesmo no cenário de uma pandemia global sem precedentes.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Como limitações, os autores apontam a natureza retrospectiva do estudo, a falta de ajustes para fatores de confusão e o pequeno tamanho amostral.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

QUASI-EXPERIMENTAL \ *TURQUIA*

Neste estudo, os autores avaliaram se haveriam alterações no intervalo QTc em crianças com COVID-19 que fizeram o uso de hidroxicloroquina (HCQ) sozinha ou em combinação com a azitromicina (AZT). Assim, todos os dados foram obtidos por levantamento de prontuário e foram avaliados os eletrocardiogramas antes, um dia após e no final do tratamento. Para essa análise, foram avaliados 21 pacientes de 9 a 18 anos. A idade média foi de 170 meses (intervalo 112– 14), sendo 12 (51,1%) meninas e 9 (48,9%) meninos. O regime de tratamento de 400 mg de HCQ 2x no dia 1, depois 400 mg diariamente nos dias 2 a 5. A AZT foi administrada uma vez 500 mg no primeiro dia e 250 mg uma vez ao dia nos outros quatro dias. Embora o QT corrigido na linha de base tenha sido menor nos pacientes que receberam HCQ + AZT do que nos pacientes que receberam apenas HCQ (mediana 410 [357–433] ms *vs.* 440 [395–486] ms), nenhum paciente desenvolveu QT corrigido prolongado de 500 ms ou mais durante ou após o término dos medicamentos. Apenas um paciente que recebeu HCQ+AZT desenvolveu um QT corrigido prolongado de 55 milissegundos a mais que o eletrocardiograma anterior. O QT corrigido da linha de base do paciente foi de 361 milissegundos, o que resultou em 416 milissegundos após o tratamento. Todos pacientes foram tratados na clínica de internação e nenhum deles necessitou de cuidados intensivos. Os resultados laboratoriais também foram insignificantes. Além disso, eles não precisaram de outros medicamentos. Os autores concluem afirmando que o uso desses medicamentos deve ser feito sob monitoramento cardíaco, e que todo medicamento com potencial de aumento do intervalo QT deve ser suspenso durante o tratamento com HCQ e AZT.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies*, 6 de 9 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se a falta de homogeneidade no grupo de participantes do estudo (idades variaram significativamente), não há grupo controle e não houve aplicação de teste estatístico para análise dos dados. Os resultados reportados pelos autores devem ser interpretados com cautela, dada a natureza retrospectiva do estudo e baixo tamanho amostral.

RIBAVIRINA, UMIFENOVIR, INTERFERON, ANTIBIOTICOTERAPIA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

O artigo reporta as características clínicas, o diagnóstico e o tratamento adotado para o primeiro paciente crítico com COVID-19, na cidade de Liaocheng, na China. Paciente do sexo masculino, 54 anos de idade, foi internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), após 8 dias apresentando febre e 7 dias com tosse. No dia 1 de internação o paciente recebeu tratamento antiviral com ribavirina 500 mg, IV, 2x/dia, por 4 dias, umifenovir 0,2 g, VO, 3x/dia, por 2 dias e fator recombinante alfa-2b (5 milhões de Unidades), por inalação, 2x/dia, durante 7 dias. Além disso, ainda no 1° dia, o paciente

iniciou tratamento com imipenem-cilastina 1,0 g, IV, 8/8 h, por 3 dias, o qual fora substituído, no quarto dia, por ceftriaxona 2,0 g, 1x/dia, por 4 dias. No oitavo dia de tratamento, a antibioticoterapia modificada para cefoperazona–sulbactam 3.0 g, IV, 8/8 h, por 7 dias. No dia 9, foi introduzida linezolida 600 mg, 12/12 h, por 6 dias. Ainda no dia 9, foi adicionado caspofugina 70 mg, IV, sendo as demais doses (50 mg) dadas 1x/dia, durante 10 dias. No dia 15, cefoperazona–sulbactam e a linesolida foram descontinuadas e levofloxacino 500 mg, IV, 1x/dia foi adicionado. Combinado ao tratamento com antivirais, antibióticos e antifúngico, no dia 1 de internação o paciente também recebeu terapia imunomoduladora, composta por timafalzina 1,6 mg, SC, por 19 dias, e imunoglobulina 10,0 g, IV, por 10 dias. Ademais, terapia com metilprednisolona 40 mg foi realizada do dia 1 ao dia 7, reduzindo-se sua frequência de administração ao longo dos dias. Durante o período de hospitalização, temperatura, quantidade de linfócitos (T CD4+, T CD8+, T CD3+) e níveis de IL-6 foram aferidos diariamente. Após 19 dias de tratamento, o paciente apresentou melhora significativa, sem complicações.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 8 critérios foram contemplados. Os critérios não atendidos foram: o histórico clínico prévio do paciente não foi descrito com detalhes; a condição de saúde, ao final dos 19 dias de hospitalização, não foi bem descrita; os efeitos adversos da farmacoterapia utilizada não foram mencionados; como este foi o primeiro caso grave da cidade, o mesmo não pode ser comparado a outros casos.

CLAZAKIZUMAB

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Relato de caso sobre paciente do sexo masculino com 61 anos de idade, transplantado (coração), diabético, hipertenso, com histórico de câncer de bexiga, positivo para COVID-19 tratado com clazakizumab. Antes de iniciar o tratamento, exames laboratoriais demonstraram proteína C-reativa e IL6 aumentada, além de alterações no ecocardiograma (alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo). Houve rápida deterioração respiratória e agravamento dos marcadores inflamatórios no 5º dia de admissão. Foi então iniciado tratamento compassivo com clazakizumab (anti-IL-6), uma dose, 25 mg IV, com melhora significativa dos sintomas, achados radiológicos, e dos marcadores inflamatórios após 24 horas de iniciado o tratamento. Os autores concluíram que a recuperação clínica e melhora da inflamação foi associada ao uso do clazakizumab, e destacaram que esta medicação por ser uma opção segura e eficaz na inibição da resposta de citocinas ocasionada pelo SARS-CoV-2, incluindo receptores de transplante.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8 de 8 critérios foram contemplados. Apesar dos resultados positivos da intervenção, é necessária cautela na interpretação dos achados, uma vez que relatos de caso não produzem evidências robustas para tomada de decisão.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 54 anos com histórico médico de obesidade, pressão alta, dislipidemia e epilepsia, com diagnóstico de COVID-19 e alterações de ferritina, proteína C reativa, lactato desidrogenase com linfopenia e condensação pulmonar bilateral compatível com pneumonia viral. Inicialmente a paciente recebeu tratamento com hidroxicloroquina e lopinavir/ ritonavir. Com a piora dos sintomas foi transferida para UTI, intubada, e tratada com metilprednisolona e dose única de tocilizumab 600 mg. Após 15 dias de internação, ela desenvolveu febre, e agravamento repentino da hemodinâmica, instabilidade e anemização. A tomografia identificou sangramento ativo, sugerindo perfuração intestinal. A paciente foi submetida a cirurgia, e morreu 24 horas após a cirurgia devido a falha de vários órgãos. Baseado em evidências de outros estudos onde se observou perfuração intestinal com uso do tocilizumabe, os autores relacionaram a perfuração ocorrida neste relato de caso como efeito colateral do tocilizumabe, alertando sobre a necessidade dos médicos estarem cientes desta possível complicação.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram contemplados. Pontua-se a necessidade de cautela na interpretação dos achados, uma vez que relatos de caso não produzem evidências robustas para tomada de decisão.

IMUNOGLOBULINA, CORTICOSTEROIDES, ASPIRINA, ANTIBITIÓTICOS

SÉRIE DE CASOS \ *FRANÇA*

Foi realizado um estudo observacional descritivo que incluiu 21 pacientes pediátricos e adolescentes, sobre associação temporal de doença de Kawasaki e infecção recente por SARS-CoV-2 confirmada (RT-PCR em 8/21, IgG positivo em 19/21). Todos os pacientes receberam imunoglobulina intravenosa e 10 (48%) também receberam corticosteroides. Todos foram tratados com altas doses de imunoglobulina (2 g/kg), com mediana duração de 5 (intervalo de 0 a 12) dias e dose baixa de aspirina (3–5 mg/kg/dia), 7 pacientes receberam corticosteroides concomitantes (2–10 mg/kg/ dia). Cinco (24%) pacientes necessitaram de uma segunda infusão de imunoglobulina (2g/kg), com corticosteroides (2mg/kg/dia) em quatro deles. Dezoito (86%) pacientes receberam antibiótico de amplo espectro, que sempre incluiu uma cefalosporina de terceira geração. A duração média do tratamento com antibióticos foi de 6,5 (2 a 13) dias. Dezessete casos foram admitidos em UTI, sendo o desfecho clínico favorável em todos os pacientes. Os autores concluíram que estudos adicionais são necessários para explorar a causalidade potencial entre COVID-19 e Kawasaki, e que as características dos casos possivelmente associados a COVID-19 são diferentes daqueles de pacientes com doença de Kawasaki clássica.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o estudo atendeu 9 de 10 critérios. O enfoque principal dos autores foi na caracterização da doença de Kawasaki, associação temporal com SARS-CoV-2, indicando possível relação causal. O tratamento apresentado no artigo foi para Kawasaki e não para COVID-19.

OCRELIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do relato de dois casos de pacientes com esclerose múltipla (EM), que recebiam ocrelizumabe para tratamento desta desordem. O primeiro caso é o de um homem de 42 anos diagnosticado com esclerose múltipla quatro anos antes, que não tinha comorbidades e era não fumante. Ele iniciou o tratamento com ocrelizumabe nove meses antes da infecção, com a última infusão ocorrendo dois meses antes de contrair a doença. Os sintomas iniciais da COVID-19 incluíram febre, tosse e paladar comprometido. Isso progrediu ao longo de vários dias para envolver dispneia ao esforço físico. No entanto, ele não demonstrou falta de ar em repouso e não precisou de hospitalização e exibiu sorologia negativa em 7 e 9 semanas após a infecção. O segundo caso é de uma mulher de 39 anos, diagnosticada com esclerose múltipla cinco anos antes, não apresentava comorbidades e não era fumante. Ela recebeu sua primeira infusão de ocrelizumabe quatro meses antes da infecção. Trabalhadora da saúde, ela desenvolveu apenas uma tosse leve após um contato próximo com alguém sob seus cuidados que deu positivo para SARS-CoV-2. Ela foi submetida a um *swab* nasofaríngeo que confirmou a infecção por SARS-CoV-2. Ela teve um curso leve e seus sintomas respiratórios duraram apenas dois dias. Sua sorologia foi negativa em 6 e 12 semanas após a infecção. Os autores concluem que o tratamento pode levar à redução da produção de anticorpos, como observado nesses dois casos, porém estudos maiores devem ser conduzidos para atestar essa hipótese.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4 de 8 critérios foram contemplados. As características demográficas dos pacientes não foram descritas, não houve intervenções e por isso as condições clínicas pós intervenção não foram mencionadas, efeitos adversos não foram previstos.

REFERÊNCIAS

1. Feng-Cai Zhu, Xu-Hua Guan, Yu-Hua Li, *et al.* **Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial**. Lancet. Published online July 20, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6
2. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, *et al.* **Update I: A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19**. Journal of Critical Care (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.06.019
3. Kelly M, O'Connor R, Townsend L, *et al.* **Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID -19, treated with off- label hydroxychloroquine and azithromycin**. Br J Clin Pharmacol (2020). Doi: 10.1111 / bcp.14482.
4. Tuncer T, Karaci M, Boga A, Durmaz H, Guven S. **QT Interval Evaluation Associated With Use of Hydroxychloroquine with Combined Use of Azithromycin Among Hospitalized Children Positive for COVID-19**. Cardiol Young. 2020 Jul 20:1-15. doi: 10.1017/S1047951120002425.
5. Tian H, Sui Y, Tian S *et al.* **Case Report: Clinical Treatment of the First Critical Patient With Coronavirus Disease (COVID-19) in Liaocheng, Shandong Province**. Frontiers in medicine. 2020. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00249
6. Vaidya G, Czer L, Kobashigawa J, Kittleson M, Patel J, Chang D, *et al.* **Successful Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia With Clazakizumab in a Heart Transplant Recipient: A Case Report**. Transplantation Proceedings. 1o de junho de 2020
7. Rojo M, Cano-Valderrama O, Picazo S, Saez C, Gómez L, Sánchez C, Torres A J. **Gastrointestinal Perforation After Treatment With Tocilizumab: An Unexpected Consequence of COVID-19 Pandemic Feng-Cai Zhu, Xu-Hua Guan, Yu-Hua Li,** *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. Published online July 20, 2020 https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6
8. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, *et al.* **Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study**. BMJ. 3 de junho de 2020;369:m2094.
9. Thornton JR, Harel A. **Negative SARS-CoV-2 antibody testing following COVID-19 infection in Two MS patients treated with ocrelizumab**. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jun 26;44:102341. doi: 10.1016/j.msard.2020.102341. Online ahead of print.
10. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 31: página 1-página 77.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 76: busca realizada em 21 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04476888 / Paquistão	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	20/07/2020	Aga Khan University
2	NCT04477993 / Brasil	Antineoplásico	Ruxolitinib	Placebo	Recrutando	20/07/2020	Vanderson Geraldo Rocha
3	NCT04476953 / EUA	Suplemento alimentar	Fisetina	Placebo	Recrutando	20/07/2020	Mayo Clinic
4	NCT04476290 / EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina inalatória	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	20/07/2020	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); National Institutes of Health Clinical Center (CC)
5	NCT04478071 / EUA	Produto biológico	Vadadustat	Placebo	Ainda não recrutando	20/07/2020	The University of Texas Health Science Center; Akebia Therapeutics Inc.
6	NCT04476992 / Rússia	Terapia de suporte	Óxido nítrico	Sem intervenção	Ainda não recrutando	20/07/2020	Federal State Budgetary Scientific Institution, Research Institute of Cardiology
7	NCT04476745 / Jordânia	Suplemento alimentar	Vitamina D3	Sem intervenção	Ainda não recrutando	20/07/2020	Applied Science Private University
8	NCT04476979 / França	Corticosteroide; anticorpo monoclonal	Dexametasona + Tocilizumabe	Dexametasona, somente	Ainda não recrutando	20/07/2020	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France
9	NCT04476680 / Reino Unido	Suplemento alimentar	Vitamina D	Placebo	Ainda não recrutando	20/07/2020	Headingley and City campuses, Leeds Beckett University, Leeds, Yorkshire, United Kingdom
10	NCT04476719 / Turquia	Antiviral	Atafenovir	Arbidol	Ainda não recrutando	20/07/2020	Novagenix Drug R&D Center; Farmagen Ar-Ge Biyot. Ltd. Sti.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
113	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
114	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
130	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
131	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
132	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
133	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
134	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo Ml42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
135	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
136	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972